

MO-Ped Çalışması SSS

1. MO, HMO, HME ve MHE hepsi aynı hastalık mı?

Evet. Multipl Osteokondromlar (MO), Herediter Multipl Osteokondromlar (HMO), Multipl Kalıtsal (veya kalıtsal çoklu) Eksostozlar (MHE veya HME) veya familial ekzostozlar gibi birçok isme sahiptir. Farklı isimler MO ile ortaya çıkan kemik büyümelerini ve hastalığın kalıtsal doğasını tanımlamak için "osteokondromlar" veya "ekzostoz" kullanımından kaynaklanmaktadır. Osteokondromlar terimi daha sonra kemikleşen kırıkta büyümelerinin oluşumunun daha doğru bir tıbbi tanımı olmasından dolayı tercih edilmektedir ve bu dokümandaki rahatsızlıkları ifade etmek için MO terimini kullanacağız.

2. MO-Ped Çalışması Nedir?

MO-Ped Çalışması (**M**ultiple **O**steochondromas in **P**ediatrics, Çocuk Bakımında Multipl Osteokondromlar) çocuk gönüllülerde plaseboya (yani, draje) karşı iki doz palovarotene ilacının etkililiği ve güvenliğini değerlendirmek için tasarlanmış global bir Faz 2 klinik çalışmasıdır. Son ziyaret veya herhangi bir planlanmış takip prosedürünü içeren çalışmanın tüm fazları tamamlandığında, her gönüllü 2 yıl çalışma ilacı alacak ve çalışma biter. MO-Ped Çalışmasını tamamlayan tüm gönüllüler bir takip çalışmasına kayıt yaptırmak için uygun olabilir. Bu takip çalışmasında, tüm kayıtlı gönüllüler palovarotene alacaktır. Palovarotene ilacının terapötik etkinliği beklenmedik bir şekilde genişse çalışma, 1 yıllık ara analizde erken sonuçlanabilir.

3. MO-Ped Çalışmasına kimler katılabilir?

MO-Ped Çalışmasına, Palovarotene ilacının, bir gönüllünün fiziksel işlevini ve yaşam kalitesini etkileyen osteokondrom oluşumu ve diğer ilgili olaylar üzerindeki etkisini değerlendirmek için, 2 ila 14 yaş arası erkek ve kadın çocuk gönüllülerin kaydı yapılacaktır. Palovarotene ilacının sadece büyüme kırıkta aktif olduğunda meydana geldiği düşünülmekte olan yeni osteokondrom oluşumunu ve büyümesini önlemede etkili olup olmadığını test ediyoruz. Büyüme kırıkta aktif olduğunda 14 yaşında ve kemik yaşı sınırı en az 2 yıllık bir gözlem yapılmasına izin verecektir. Tüm bireyler en az 10 kg ağırlığında olmalıdır ve hepsine merkezi bir laboratuvar tarafından doğrulanan ekzostozin 1 veya 2 (Ext1 veya Ext2) mutasyonları olan Multipl Osteokondromların (MO) genetik tanısı olmalıdır. Kendiliğinden mutasyona veya kalıtsal mutasyona sahip her iki birey de bu çalışma için uygundur.

Gen testi tarama ziyareti sırasında yapılacağından dolayı MO-Ped Çalışmasına katılım ile ilgilenen bir bireye çalışma başlamadan önce genetik olarak test yapılmasına gerek yoktur.

Gönüllüler, aşağıdakilerden biri olarak tanımlanan semptomatik MO'ya da sahip olmalıdır:

- Önceki 12 ayda meydana gelen yeni veya genişletilmiş bir osteokondrom.
- Ağrılı bir osteokondrom, iskelet deformitesi veya eklem hareketinde bir sınırlama.
- MO ile ilgili komplikasyonlar için önceki bir cerrahi.

İlave dahil etme ve hariç bırakma kriterleri www.clinicaltrials.gov adresinde mevcuttur. Gönüllüler aynı zamanda çalışma ziyaretleri ve değerlendirmeler için gerekli niteliklere uygun olmalıdır ve bunlar çalışma doktoru tarafından size açıklanacaktır.

4. MO-Ped Çalışmasının amacı nedir ve klinik sonuçları nelerdir?

MO-Ped Çalışmasının amacı, MO hastalarında iki palovarotene dozaj rejiminin etkililiği ile güvenliğini değerlendirmek ve palovarotene ile 24 aydan fazla süren tedavinin yeni osteokondrom oluşumunu, osteokondromun hacmini, yeni veya kötüleşmiş ekstremitelerde deformitelerini veya MO ile ilgili ameliyatları azaltıp azaltmadığını belirlemektir.

5. Palovarotene nedir?

Palovarotene, retinoidler adı verilen bir bileşik grubuna ait bir araştırılan tıbbi üründür. Özellikle seçici bir retinoik asit reseptörü gamma agonisti (RAR γ) olarak sınıflandırılmıştır. Clementia, Multipl Osteokondrom (MO) olan hastalara ve fibrodisplazi ossifikan progresif (FOP) olarak bilinen bir başka seyrek kemik hastalığı için oral yolla uygulanan bir tedavi olarak palovarotene geliştirmektedir.

Palovarotene, sağlıklı gönüllüler, KOAH hastaları ve FOP'li bireyler dahil olmak üzere 800'den fazla kişi üzerinde çalışılmıştır. Güvenlik bilgileri FOP'li çocuk hastalardan toplanmıştır. Yan etkiler içerisinde cilt ve mukoz zarları bulunmakta (örn., burnunuzun ve ağzınızın içinde astar) ve vücuttaki diğer organları bulunmamakta. Özellikle kuru cilt, kuru dudaklar, kaşıntı, döküntü, kızarıklık, ağız yaraları ve saç dökülmesi gibi yan etkiler görülür. Genel olarak, bu mukokütanöz ve dermatolojik yan etkilerin sayısı, şiddeti ve süresi, palovarotene dozu arttıkça artmıştır. Bunların çoğu şiddet bakımından hafif ya da ortaydı ve genel olarak cilt kayganlaştırıcıları, dudak merhemi, antihistaminler ile tedaviden sonra veya gerekirse palovarotene dozunun azaltılmasıyla geçmiş veya iyileşmişlerdir.

Kemik ve iskelet büyümesi üzerindeki etkileri özellikle çocuk gönüllüler için önemlidir. Palovarotene uygulanan genç hayvanlarda, özellikle küçük hayvanlarda ve yüksek dozlarda ekstremitelerde kemiklerinde küçük bir kısalma gözlenmiştir. MO-Ped çalışmasında kullanılan dozlarda, gözlemlenen potansiyel anormalliklerin tedavi durdurulduktan sonra hafif ve en azından kısmen geri çevrilebilir olduğu tahmin edilmektedir. FOP çalışmalarında, büyümeye devam eden ve alevlenme sırasında epizodik yüksek doz tedavisi alan çocuklarda büyüme kıkırdakları ve doğrusal uzunluklar incelendi. Çoğu hastanın kemik yaşı, doğrusal ve diz uzunluğunda uygun artışlar gözlenmiştir. Gönüllülerde büyüme kıkırdağının erken kapanması kaydedilmedi. MO-Ped çalışmasında, olası advers büyüme etkilerini tanımlamak üzere kemik etkileri ve büyümesinin güvenlik izlemesi gerçekleştirilecektir.

6. Tedavi nasıl uygulanacak?

Palovarotene günde bir defa alınan bir hapdir. Özellikle, tozla doldurulmuş jelatin kapsüller tercihen günün ilk öğününün ardından alınır. Tam bir öğünle ilacın emilimi daha iyidir. Tam kapsülleri yutmakta zorluk çeken küçük çocuklar için, ebeveynler kapsülün içeriğini bir çay kaşığı yiyecek üzerine serpebilir (mesela puding, yoğurt), böylelikle tam doz alınabilir.

7. Çocuklar için palovarotene dozlaması nasıl belirlenir?

MO-Ped Çalışmasında test edilecek olan palovarotene dozajları, osteokondrom büyümesinin inhibisyonunu maksimuma çıkarmak ve advers etkiler riskini en aza indirmek için seçilir. Bu dozlar; etkililik ve güvenlik ile ilgili Multipl Osteokondromlar (MO) hayvan verileri, Fibrodisplazi Ossifikan Progresif (FOP) olan gönüllülerden alınan ön farmakokinetik veriler, ayrıca Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve FOP olan gönüllülerden alınan klinik

güvenlik verilerine bağlıdır. Test edilecek dozlar günde bir defa alınacak olan 2,5 ve 5 mg'dır ve kiloya göre ayarlanmaktadır, böylelikle kandaki miktar istenilen doz etkileri ve olası advers etkileri en aza indirmek için hedeflenen aralıkta olur.

8. Clementia bu ilacın MO tedavisinde neden etkili olabileceğine inanıyor?

MO olan bir fare modelinde yapılan araştırma (Multipl Osteokondromlar), palovarotene olasılıkla kemik öncülü hücrelerindeki kemik morfogenetik protein yolundaki (BMP yolu) sinyalleşmeyi azaltarak yeni osteokondromların oluşumunu inhibe ettiğini göstermektedir. Bu hayvanlar, yaşlandıkça osteokondromlar geliştirir, kaburgalarında ve bacak kemiklerinde 6 haftaya kadar yüzlerce osteokondrom gelişir. MO-Ped çalışmasında test dozlarına eşdeğer dozlarda genç yaştaki palovarotene ile tedavi, palovarotene tedavisi olmayan fareler ile kıyaslandığında osteokondrom oluşumu %30-80 oranında inhibe etmiştir.

Ek olarak Clementia, FOP hastalarında görülen anormal kemik miktarında önemli azalmalar (alevlenme tedavisini takiben ortalama kemik hacminde %95'e varan azalma) sergileyen palovarotene ile tedavi edilen FOP (Fibrodisplazi Ossifikan Progresif) hastalarından alınan verilere sahiptir. MO ve FOP, kondrojenez (kıkırdak oluşumu) ve daha fazla osifikasyon (kemik oluşumu) ile sonuçlanan hücrelerde aşırı kemik morfogenetik protein sinyalizasyonunun aynı hastalık sürecini paylaşır.

Birlikte, MO hayvanlarında ve FOP hastalarında etkililik gösteren bu veriler ve palovarotene ile tedavi edilen 800'den fazla insan gönüllüden alınan güvenlik verileri, MO-Ped Çalışmasındaki MO hastalarında etkili olabilir.

Osteokondrom büyümesi sadece büyüme kıkırdağı aktifken oluştuğundan palovarotene muhtemelen çocukluktaki MO hastalarında yeni OC oluşumu ve sonrasında eklem deformitesini, işlev kaybını, ameliyat ihtiyacını önlemede etkilidir. MO-Ped Çalışmasının amacı palovarotene ilacının, bir gönüllünün fiziksel işlevini ve yaşam kalitesini etkileyen osteokondrom oluşumu ve diğer ilgili olaylar üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

9. Erkek ve kadınlar arasındaki palovarotene etkililiğinde herhangi bir farklılık bekliyor musunuz?

Hayır. Çoklu çalışmalar, MO'lu erkek hastaların daha ciddi hastalıklara sahip olduklarını göstermiş olsalar da, nedeni bilinmemektedir. Çalışma, erkekler ve kadınlar arasında etkililik ve güvenlikte bir farklılık olup olmadığını belirlemek için tasarlanmıştır.

10. Büyümekte olan çocuklar için palovarotene uygulanması konusunda olası riskler var mı?

Bir başka seyrek kemik hastalığında klinik çalışmalardan edinilen palovarotene ile deneyim, fibrodisplazi ossifikan progresif (FOP), kemik büyüme kıkırdakları veya yumuşak doku şişmesi atakları (alevlenmeler) sırasında uygulanan palovarotene ilacının kiloya göre ayarlanan dozları ve (20 mg'a kadar) daha yüksek dozları üzerinde tedaviye bağlı yan etkiler göstermemiştir. MO-Ped Çalışması kemik büyüme kıkırdakları ve doğrusal büyüme ile ilişkili olası herhangi bir iskelet etkisi için sıkı güvenlik izleme içerecektir.

Dikkatli olunmasının nedeni, palovarotene ilacının osteokondrom oluşumunu inhibe ettiği biyolojik sürecin, çocuklarda normal kemik büyümesini de etkileyebileceğindedir. Hayvan araştırmalarından elde edilen sonuçlar, palovarotene tedavisinin çok küçük yaşlarda başlaması halinde bozulmuş büyümenin olabileceğini göstermiştir. Bu etki, daha düşük dozlarla veya daha ileri yaşlarda tedaviye başlanarak hafifletilir.

MO-Ped Çalışmasında gönüllülerin yaş seçimleri (2 ila 14 yıl), hayvan modellerinde elde edilen bulguları dikkate alır ve olası riskleri en aza indirirken palovarotene tedavisinin olası faydasını dengeleyen en uygun bir yaş aralığı sağlar. Hedeflenen popülasyon, uygulanacak dozlar ve olası istenmeyen büyüme etkileri için dikkatli bir izleme ile birleştğinde olası riskleri en aza indirmeye yardımcı olacaktır.

Tüm gönüllüler, her 6 ayda bir kemik büyüme kırırdağı ve büyümesini izlemek için, el/el bileği alanı ve dizinin röntgeni ile her birinin doğrusal ve diz uzunluğu ölçümleri yapılacaktır. Bacakların uzun kemiklerinin (kaval kemiği ve kalça kemiği) büyümesi de izlenecektir. Bel omurgası, kalça ve ön kol kemiğinin kalınlığı, her 6 ayda bir çift -Röntgen absorpsiyometre (DXA) ile değerlendirilecektir. Doz modifikasyonu veya devam ettirme, advers etkiler tanımlanmalıdır.

11. MO-Ped Çalışmasında neden bir plasebo gerekir?

Amacımız, Multipl Osteokondromlar (MO) için palovarotene ilacının gerçek tedavi etkisi hakkında temel soruları yanıtlamaktır. Etkililiği ve güvenliği, çalışma ilacı etkililiğini ve güvenliğini dikkatle değerlendirebildiğimiz bir plasebo grubu ile karşılaştırarak yapılmaktadır. Bu, özellikle hastalık ilerlemesinin doğal seyrini belirlemek için daha önce yapılmış klinik çalışmaların olmadığı hastalıklar için geçerlidir.

Bu nedenle, MO-Ped Çalışması “plasebo kontrollü, tedavisi kör bir çalışma” olacaktır.

12. Plasebo grubundaydysam ne olur?

MO-Ped Çalışması üç tedavi grubuna sahiptir. İki grup, iki günlük palovarotene dozundan birini alacak ve üçüncü grup plasebo alacaktır. Ancak, tedavinin “körleştirilmiş” olmasından dolayı, gönüllü, bakıcı, çalışma hekimi ve çalışma merkezi personeli ve Clementia da dahil olmak üzere kimse kimin hangi gruba atandığını bilmez. Diğer tüm prosedürler ve değerlendirmeler tüm gönüllüler için aynı kalır. Çalışma kaydında, gönüllüler hangi tedaviyi alacağını belirleyen bir randomizasyon (yazı para atmak gibi) sürecinden geçecektir. Bu işlem, üç grup arasında eşit sayıda gönüllünün atanmasını sağlar. Plasebo grubuna atanacak olan gönüllülerin şansı üçte birdir ve bir palovarotene grubuna atanma şansı üçte ikidir. Gönüllü MO-Ped Çalışma katılımı tamamlandığında, gönüllü açık etiket bir uzatma çalışması için uygun olabilir. MO-Ped Çalışmasından plasebo alanların da dahil olduğu tüm gönüllüler, uzatma çalışmasında palovarotene alacaklardır.

13. MO-Ped Çalışmasındaki gönüllüler her zamanki bakımını alabilecek mi?

Evet. Gönüllüler Multipl Osteokondrom (MO) için her zamanki bakım standardı hizmetlerini alacaklar. Örneğin, çalışma hekimi ağrı kesici ilaç verebilir veya ağırlı bir osteokondromu çıkarmak için veya eklem hareketinde deformiteyi veya işlevsel kısıtlamayı düzeltmek için ameliyat olabilirsiniz. Ancak, MO-Ped çalışması sırasında palovarotene ilacına müdahale edebileceğinden bazı ilaçlara izin verilmemektedir. Bunlar sıklıkla kullanılan ilaçlar değildir ve

genellikle yerine geçme olarak kullanılabilir. Klinik alışma personeli, bu bilgileri çalışma tarama sureci boyunca sizinle grüşecektir.

14. MO-Ped çalışmasına katılım sırasında MO ile ilgili ameliyatlar yapılabilir mi?

Evet, Multipl Osteokondromlar (MO) tedavisi için ameliyatlar bir bakım standardı parçasıdır ve bu nedenle MO-Ped alışması sırasında izin verilir

15. MO-Ped çalışmasına kayıtlı bir gönüllü tedaviden dolayı yan etkiler yaşarsa ne olur?

Yan etkiler MO-Ped alışma sırasında izlenir. MO-Ped alışması sırasında yan etki yaşayan gönüllüler, çalışma hekimi ve çalışma merkezi personeli tarafından değerlendirilecek ve uygun şekilde tedavi edilecektir. Yan etkilerin idamesinin bir parçası olarak, çalışma hekimi, dozlama sıklığını (geçici ya da kalıcı olarak) azaltmak veya tedaviyi durdurmak için bir gönüllüyü bilgilendirebilir. Tüm gönüllüler, normalde alabilecekleri herhangi bir tedaviyi etkilemeden, MO-Ped çalışmasına katılımlarını istedikleri zaman durdurma seçeneğine sahiptir.

Bilinen olası yan etkiler bilgilendirilmiş olur formunda açıklanacaktır. Bu form, çalışma hekiminin ve/veya çalışma personelinin kayıt değerlendirmesi sırasında potansiyel gönüllüler ile ilgili kapsamlı bir şekilde grüşecekleri ayrıntılı bir belgedir. Değerlendirme sureci, potansiyel gönüllülere, olası sağlık riskleri ve güvenlik izleme ile ilgili sorular da dahil olmak üzere, MO-Ped alışması ile ilgili herhangi bir soru sorma fırsatı verir.

16. Neden MRG yapıyorsunuz ve bu benim çocuğum için ne anlama geliyor?

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) osteokondromların yapısını ve boyutunu görüntülemenin ve normal iskelete olan ilişisini görselleştirmenin en iyi yoludur. MRG kullanarak, vücuttaki osteokondrom sayısını sayabiliriz ve bu osteokondromların toplam hacmini ölçebiliriz. Bu, palovarotene ilacının osteokondrom büyümesi üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendiren önlemlerden biridir. Tüm vücut MRG'leri ilk çalışma ziyaretinde, çalışma sırasında her 12 ayda bir ve tamamlanmadan önce çalışmayı bırakan gönüllüler için erken sonuçta gerçekleştirilecektir.

MRG vücut bölümlerini görselleştirmek için büyük bir mıknatıs kullanır; bu nedenle, radyasyon yoktur, acı verici değildir ama uzun zaman almaktadır ve yüksek sesler çıkarır. Çocuğunuzun iyi görüntü elde etmek için yaklaşık 1 saat MRG tüpünün içine doğru kayan bir yatakta yatması gerekecektir. Bu, bazı kkk çocuklar için zor olabilir ve ilaçlarla yatıştırılmaları gerekebilir böylelikle işlem sırasında sakin olabilir veya uyuyabilirler.

17. MRG'ye ek olarak neden röntgen çekiyorsunuz?

Kollardaki ve bacaklardaki kemiklerin normal şekilde büyüyüp büyümediğini değerlendirmek için röntgen görüntüleri (radyografiler denir) gereklidir. Eklemler ve uzuvlar bir osteokondrom varlığında deforme olabilir. Ayrıca bacaklar farklı uzunluklarda olabilir. Rntgenleri başlangıçta ve her 12 ayda bir olarak, Kol ve bacaklarda yeni veya kötüleşen deformiteleri değerlendirebiliriz.

Ayrıca MO-Ped alışması sırasında palovarotene ilacının büyüme kıkırdakları üzerindeki etkisini izlemek de önemlidir. Bu yüzden, hem doğrusal büyüme hem de herhangi bir büyüme kıkırdağı değişimini izlemek için, tüm hastaların, çalışma taramasında ve 24 aylık

tedavi süresince her 6 ayda bir diz ve bir el/el bileğinin röntgeni çekilecek. Büyüme kıkırdakları bir vücut bölgesinde tamamen kapatıldıktan sonra, bu vücut parçası için takip röntgeni artık gerekli değildir.

Çift Röntgen absorpsiyometre (DXA) omurganın, bir kalça ve bir önkol kemiğinin taranması, güvenlik izlemenin bir parçası olarak kemik kalınlığını izlemek için başlangıçta ve her 6 ayda bir gerçekleştirilecektir.

18. Çocuğumun MRG, röntgenleri, DXA veya kan numune alma gibi çalışma prosedürlerine maruz kalmasında herhangi bir risk var mı?

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), röntgenler ve kan numune alma, MO-Ped Çalışması sırasında palovarotene ilacının güvenliği ve etkililiğini izlemek için gerekli olan önemli prosedürlerdir.

Bu prosedürlere ilişkin riskler, onları bilen çalışma merkezlerinde deneyimli personel tarafından yapıldığında en aza indirgenir.

MRG taramasından dolayı radyasyona maruz kalma yoktur. Ancak, çocukların 1 saat kadar uzanmak zorunda kalacağından dolayı, çocuğunuzu ilaçlarla sakinleştirmek gerekli olabilir. Kayıt işlemi sırasında sedasyon riskleri açıklanacaktır.

Röntgenlerin ve DXA'nın radyasyona maruz kalması (dual-enerji x-ray absorpsiyometre) ABD'de 3 mSv'nin (millisievert, radyasyon dozaj ölçümü) yıllık arka plan radyasyonunun altında ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından önerilen yılda 5 mSv'nin altında olmasından dolayı en az risk sunmaktadır.

19. MO-Ped Çalışma merkezine ev sahipliği yapan bir ülkede yaşamak neden gereklidir?

Araştırılan tıbbi ürün olarak, palovarotene sadece her ülkede bulunan ulusal otoriteler tarafından özel yetki altında insan hastalara uygulanabilir. Gönüllüler, ulusal makamların palovarotene ilacının MO'nun tedavisi için kullanımını araştıran klinik çalışmayı onayladıkları bir ülkede yaşamalıdır. Bu yetki, palovarotene ilacını ülkeye ithal etmek ve ülke içinde ev değerlendirmeleri yapmak için gereklidir. Lütfen klinik çalışma merkezleri ve uygunluk ölçütleri hakkında daha fazla bilgiyi www.clinicaltrials.gov (NCT03442985) sayfasından edinin.

20. Klinik çalışma merkezine nasıl gidebilirim - Seyahat masraflarım geri ödenecek mi?

Clementia klinik çalışmalarda uzmanlaşmış bir seyahat hizmetleri şirketi ile çalışmaktadır. Hastalar ve bir ebeveyn/bakıcı için uçak seyahati, kara yolu seyahati ve konaklamalar da dahil olmak üzere MO-Ped Çalışmasına katılım ile ilişkili tüm makul masraflar, Clementia tarafından ödenecektir. Muayeneler ve değerlendirmeler için her 6 ayda bir çalışma merkezine yolculuk yapılması beklenmektedir. İlave değerlendirmeler, bu çalışma merkezi ziyaretleri arasında yerel bir tıbbi tesiste evde veya izin verildiği takdirde gerçekleştirilir.

21. Hedeflenen MO-Ped Çalışması merkezleri nerede?

Toplamda yaklaşık 240 hastayı kayıt ettirmek için yaklaşık 12 ülkede 30 uluslararası çalışma merkezi düşünmekteyiz. Her merkez, gönüllüleri kabul etmek için ulusal ve yerel onay almalıdır. Bu onayların zamanı değişebilir, bu nedenle bazı merkezler diğerlerinden daha erken açık olacaktır.

Merkezlerin olmasının planlandığı ülkeler aşağıdadır:

Avustralya

Kanada

Fransa

İtalya

Japonya

Portekiz

İspanya

Hollanda

Türkiye

Birleşik Krallık

ABD